

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE AUSWIRKUNG
THERAPEUTISCHER RÖNTGEN-TEILKÖRPERBESTRAHLUNGEN
AUF DIE LEBERFUNKTION

Diya Hadid

1964



Digitized by the Internet Archive
in 2026

AUS INSTITUT UND POLIKLINIK FÜR PHYSIKALISCHE THERAPIE
UND RÖNTGENOLOGIE DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

RIEDER INSTITUT

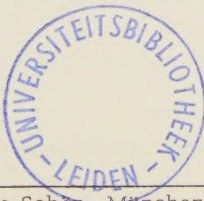
Direktor: Professor Dr. H. von BRAUNBEHRENS

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE AUSWIRKUNG
THERAPEUTISCHER RÖNTGEN-TEILKÖRPERBESTRAHLUNGEN
AUF DIE LEBERFUNKTION

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
D i y a H a d i d
aus Amar-Alhusin/Syrien

München 1964



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Professor Dr. H. W. PABST
Mitberichterstatter: Professor Dr. H. von BRAUNBEHRENS
Dekan: Professor Dr. O. HUG

Tag der mündlichen Prüfung 1. 12. 1964



MEINEN LIEBEN ELTERN
UND SCHWESTER

GLIEDERUNG

	Seite
I.	
1) Überblick über die Wirkung ionisierender Strahlen	7
2) Leber und Strahlenresistenz	7
II. Verwendete Tests und Art der Testdurchführung	8
a) Bromsulfaleintest als Partial-Leberfunktionsprobe	8
b) Elektrophorese	10
c) die Bestimmung des Serumbilirubingehaltes	11
d) das Weltmannsche Koagulationsband	12
e) Takatareaktion	12
f) Fermente	13
1) Was sind Enzyme oder Fermente?	13
2) Enzymspiegel im Blut	13
3) Malat-Dehydrogenase (MDH) und ihre Beziehung zu Tumorerkrankung und Bestrahlung	15
4) Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) und ihre Bedeutung bei Leber- und Tumorerkrankungen.	16
5) Sorbitdehydrogenase (SDH) und ihre Bedeutung bei Leber- und tumorösen Erkrankungen.	17
6) Ferment-Bestimmungsmethoden:	17
MDH	
SGPT	
SDH.	
III. Ergebnisse	
A	
1) Beurteilung der Ergebnisse an Hand der prozentualen Häufigkeit der pathologischen Werte nach Gesamtzahl der Fälle.	20
2) a) Nach Bestrahlungsregionen	21
b) Interpretation	22
B	
1) Rechnerischen Mittelwerte der Gesamtbestrahlungsregionen	24
2)	
a) Mittelweltergebnisse unterteilt nach Bestrahlungsregionen	25
b) Interpretation	26
IV. Fermentverlauf-Beobachtung an einzelnen Fällen	28
V. Diskussion	32

VI. Zusammenfassung	34
VII. Literaturangaben	35
VIII. Lebenslauf	44

ÜBERBLICK ÜBER DIE ALLGEMEINE WIRKUNG IONISIERENDER STRAHLEN

Die Absorption der Strahlenenergie erfolgt diskontinuierlich in Quanten. Die hier zur Diskussion stehenden Strahlen haben gemeinsam die Fähigkeit, beim Auftreten auf Materie Ionisationen hervorzurufen. Diese Anregung und Ionisation stört das physiologische Gleichgewicht und damit schließlich den Stoffwechsel einer Zelle. Besonders strahlenempfindlich sind wasserreiche, kernhaltige und vor allem sich häufig teilende Zellen. Die Wirkung von Strahlen auf den Kern der letzteren manifestiert sich zuerst im pathologischen Ablauf des Teilungsvorganges, teilweise erfolgt eine unvollständige Kernteilung, Verlangsamung der Zellteilung und schließlich ein Sistieren der Kernveränderungen sowohl für eine begrenzte Zeit, als auch für dauernd. In ruhenden Zellen treten neben den degenerativen Kernveränderungen auch Schädigungen der Zellmembran und eine Steigerung der Permeabilität auf. Damit ist eine erhebliche Verschiebung des intra- und extrazellulären osmotischen Gleichgewichtes verbunden (4).

Je kürzer die normale Lebensdauer und je häufiger damit die Teilung der Zellen ist, desto eher werden sich Veränderungen nach Bestrahlungen feststellen lassen. Lymphgewebe, Knochenmark, Leukozyten und Thrombozyten sind daher besonders strahlenempfindlich. Die Erythrozyten sind dagegen weitgehend strahlenresistent (4, 29).

Die in der Literatur vertretenen Ansichten über die Wirkung von Ganz- oder Teilkörperbestrahlungen auf die Leber sind verschieden. Die meisten Ergebnisse sind dabei tierexperimentell gewonnen worden. Nach den Vorstellungen von ABDERHALDEN (1) sowie POHLE und BUNTING (51) ist die Leber ein ziemlich strahlenresistentes Organ. HAMEL ET AL (29) bemerkten jedoch, daß sich die Cholesterienbildung bei der Ratte nach Ganzkörperbestrahlung mit 2500 r auf 5- bis 10-fache erhöht; dies ist als indirekte Wirkung der Bestrahlung auf die Leber aufzufassen, da eine erhöhte Leberlipoidesynthese auch dann auftritt, wenn die Leber während der Bestrahlung mit Blei abgeschirmt ist. SKALA (29) bringt diese Zunahme der Leberfette mit der Störung der Erythropoese in Verbindung und betrachtet sie als unspezifische Folge der Hypoxämie. Andererseits beobachtete DOMAG (11), daß Leberschädigungen, Schädigungen der Gallengangepithelien, der Gefäßendothelien, und Lebernekrosen nach intensiver direkter Strahleneinwirkung entstehen. BEITEL (49) erklärte die vermehrte Urobilinogenausscheidung nach längerer Durchleuchtung als Zeichen einer reversiblen Leberschädigung. Auch eine Verminderung der Gesamtproteine im Serum um etwa 20 % wurde bei mitteltetalen Strahlendosen festgestellt und dabei eine Verminderung der Albumine und Gammaglobuline, sowie eine Vermehrung der Alpha- 1- Globuline gefunden (4). Es wird auch mehrfach die Ansicht vertreten, daß der Strahlenkater durch Leberfunktionsstörungen neben der Reaktion des

Vegetativen Nervensystems zustande kommt (49). Um einen Überblick über die Strahlenwirkung auf die Leber zu gewinnen, habe ich nun einige klinische Untersuchungen durchgeführt, die zur Klärung dieser Frage beitragen mögen.

Verwendete Tests

Bei den folgenden Untersuchungen handelt es sich um teils leberspezifische, teils unspezifische klinische Testverfahren, die normalerweise bei Verdacht auf pathologische Veränderungen im Leberbereich durchgeführt werden.

- a: Bromsulphaleintest (BST)
- b: Elektrophorese
- c: Bestimmung des Serumbilirubingehaltes
- d: Takata-Reaktion
- e: Weltmannsche Koagulationsband
- f: Fermente (Transaminase SGPT, SDH, MDH) (MDH ist kein spezifischer Serumbestimmungstest für Lebererkrankungen).

Art der Testdurchführung:

Die Blutentnahmen für die ganzen Untersuchungen erfolgten mit 1, 2-1,5 mm Stahlflügelkanülen bei nüchternen Patienten. Das Blut wurde bei freiem Abfluß aus der Cubitalvene in den vorbereiteten Gefäßen aufgefangen. Bei der Serumgewinnung wurde bei ca 3000 u/Min. 10 Min. lang zentrifugiert. Bei diesem Verfahren konnte bis auf wenige pathologisch bedingte Fälle nicht hämolytisches Serum für die Untersuchungen gewonnen werden.

a) BST als Leberfunktionsprobe

Der Bromsulphaleintest beruht auf der Beobachtung, daß die Ausscheidung exogener Farbstoffe in die Galle bei Lebererkrankungen gestört ist. Der Erhöhung der Bromsulphaleinretention im Blutserum verläuft parallel mit der Ausscheidungsstörung in die Galle. Der Farbstoff wird an Eiweiß fest gebunden und hauptsächlich über die Leber ausgeschieden. Bei lockerer Bindung wird er auch durch die Niere eliminiert (50). Über den Mechanismus der Bromsulphalein-Elimination durch die Leber besteht bei HERKEN und STOPENHORST (25) die Vorstellung, daß in einer ersten schnellen An-

Folgende Abkürzungen werden verwandt:

MDH	=	Malat Dehydrogenase
SMDH	=	Serum Malat Dehydrogenase
SGPT	=	Glutamat Pyruvat Transaminase im Serum
SDH	=	Sorbitdehydrogenase
BST	=	Bromsulphaleintest
BSR	=	Bromsulphalein-Retention
GPT	=	Glutamat Pyruvat-Tansaminase
GOT	=	Glutamat-Oxalat-Transaminase

laufphase der Farbstoff durch das RES, besonders durch die Kupfferschen Sternzellen aufgenommen wird. In der zweiten langsamer verlaufenden Phase wird der Farbstoff von den Kupfferschen Sternzellen an die Leberparenchymzellen abgegeben und weiterhin Farbstoff aus dem Serum in den Kupfferschen Zellen gespeichert. In der dritten Phase scheiden die Leberzellen den Farbstoff in die Galle aus. Eine Behinderung des Gallenabflusses und oder Leberzellschädigung führt zu einer pathologischen Bromsulphalein-Retention. Nephrosen und Plasmocytom (soweit bereits eine manifeste Schädigung des RES vorlag) wiesen eine pathologische Bromsulphalein-Retention auf. Möglicherweise hängt diese mit der bestehenden Dysproteïnämie zusammen (9). Bei unbehandeltem, dekompensiertem Diabetes mellitus ist die Bromsulphalein-Retention höher als normal; das ist wahrscheinlich durch vermehrte Fettinfiltration in der Leber und damit verminderte Leistungsfähigkeit des RES bedingt (37). Eine maßgebliche Rolle spielt auch die Leberdurchblutung.

Die anfängliche Methode, den Gehalt an ausgeschiedenem Farbstoff in der Galle zu messen, wurde bald aufgegeben. Die Modifikation nach ROSENTHAL (49) brachte erstmals die Verfeinerung, den nach bestimmten Zeitabständen noch im Blut vorhandenen restlichen Farbstoffanteil zu bestimmen. GAIBLER und MAC DONALD (43) entwickelten diese Methode weiter in ihrer heute üblichen Form. Bei Anwendung des BST und dessen Wiederholung am gleichen Patienten findet sich sehr selten eine Überempfindlichkeitsreaktion. Solche werden jedoch in der Literatur beschrieben. Ich selbst habe ca. 140 Tests ohne einen einzigen Zwischenfall durchgeführt.

Methodik:

Der Patient wird gewogen, anschließend wird eine Dauerkanüle von 1,5 mm Durchmesser in eine Cubitalvene gelegt und ca. 10 ml Blut (Probe I) in einem Reagenzglas abgenommen. In die andere Cubitalvene werden bei gleichzeitig anlaufender Stoppuhr 5 mg Bromthalein "Merck" (Phenoltetrabromphthaleindinatrium-Sulfonat in 5 %iger steriler Lösung) pro kg Körpergewicht injiziert. 3' und 45' nach Beendigung der Injektion werden durch die Dauerkanüle unter jeweiliger Verwerfung der ersten 2 ml (die Kanüle wird inzwischen mit Natrium Citricum 3,8 % durchgängig gehalten) weitere jeweils ca. 10 ml Blut als Probe II u. III entnommen. Die Proben I-III werden 10 Minuten bei ca. 3000 u/Min. zentrifugiert. Vom gewonnenen Serum wird jeweils 1 ml in 2 Reagenzgläser abpipettiert (Reihe I u. 2). Zu den Proben der Reihe 1 (I, II, III) werden je Reagenzglas 3 Tropfen 5 %iger Natriumlauge und zu den Proben der Reihe 2 je R G 3 Tropfen 5 %iger Salzsäure zugesetzt. Nach gutem Durchmischen erfolgt die colorimetrische Ausmessung im Spektralphotometer "Elphot" der Firma Auerhammer bei einer durch Vorsatzfilter auf 578 m μ korrigierten Wellenlänge. Die rechnerische Auswertung wurde nach folgender Formel durchgeführt:

$$\text{Retention} = R \% = \frac{100 \times (K_3 - K_1)}{K_2 - K_1}$$

$K_1 = \text{Ia-IIa} = (\text{Leerwert Reihe I}) - (\text{Leerwert Reihe II})$

$K_2 = \text{Ib-IIb} = (3\text{Min. -Wert Reihe I}) - (3\text{Min. -Wert Reihe II})$

$K_3 = \text{Ic-IIc} = (45\text{Min. -Wert Reihe I}) - (45\text{Min. -Wert Reihe II})$

Normalwert = 5 % Retention oder darunter.

b) ELEKTROPHORESE:

Die Elektrophorese gibt uns einen Einblick in die Kolloidstruktur der Plasmaproteine. Wir wissen, daß das Serumeiweiß aus verschiedenen geladenen Eiweißkörpern mit verschiedenem Molekulargewicht besteht. Diese wandern dementsprechend im elektrischen Feld verschieden rasch und ziehen sich auseinander. Nach Anfärbung lassen sich diese Serumeiweißfraktionen sichtbar machen. Mit Hilfe einer Photozelle kann die Lichtabsorption durch die verschieden stark gefärbten Fraktionen bestimmt werden. Die graphische Auftragung ergibt Diagramme nachstehender Form:

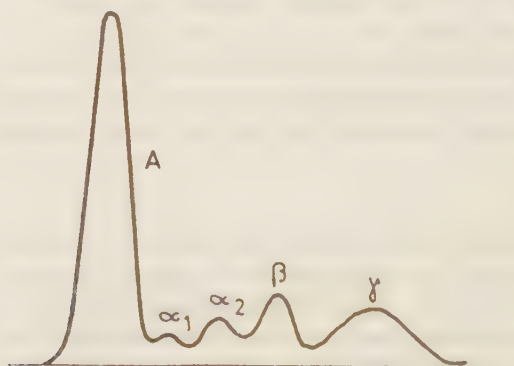


ABBILDUNG 1

Die rechnerische Auswertung läßt planimetrisch die prozentuale Beteiligung der verschiedenen Eiweißfraktionen am Gesamteiweiß annähernd ermitteln.

Wir verwenden eine Apparatur nach Bender und Hobein mit Gleichrichtergerät, Vidurkammer (als feuchte Kammer ausgebildet) und ein selbstschreibendes Extinktionsmessgerät. Bei einer Spannung von 110 V und 6 mA mit c Streifen ergaben sich folgende Normalwerte die durch Messung der Elektrophorese von 100 Normalpatienten ermittelt wurden:

Albumin:	61,6 $\pm$ 5,0 %
Globulin:	
Alpha- 1-Gl.	3,9 $\pm$ 0,6 %
Alpha- 2-Gl.	7,3 $\pm$ 0,7 %
Beta - Gl.	10,7 $\pm$ 1,8 %
Gamma- Gl.	16,5 $\pm$ 1,9 %

Das Albumin wird nur in der Leber gebildet. Die Abnahme des Serumalbumins ist ein Zeichen für Leberschädigung, wenn es nicht durch andere Faktoren wie Ernährungsstörungen oder Eiweißverlust, z. B. durch die Niere, hervorgerufen wird. Nach der neuen Methode mit einer 27,2 %igen Natriumsulfatlösung (52) beträgt die Albumin-Konzentration im Serum 3,8 g pro 100 ml. Die normale Gamma-Globulin-Konzentration liegt zwischen 0,6 und 1,25 gr pro 100 ml Serum. Die Gamma-Gl. Fraktion ist fast bei jeder Art von Lebererkrankung erhöht und die Erhöhung signifikant vom Grad der Erkrankung abhängig. Globulin wird nicht in der Leberzelle gebildet, sondern von mesenchymalen Elementen, wie Plasmazellen und Retikuloendothelien. Die Erhöhung von Gamma-Gl. bei Lebererkrankungen kann auf drei Faktoren zurückgehen:

1. Reizung der Mesenchymzellen der Leber.
2. Einwandern von Plasmazellen und retikuloendothelialen Zellen.
3. Übermäßige Bildung außerhalb der Leber bei Aktivierung des extrahepatischen Mesenchyms; ferner durch Aufbau von überschüssigen Aminosäuren zu Gamma-Gl., da die geschädigte Leber die Aminosäuren nicht zur Albuminsynthese verwendet (52).

Bei primärem Leber-Ca. steigt der Serum Gamma-Gl. -Spiegel, aber bei Lebermetastasen anderer Primärtumoren verhält sich das Serumeiweiß normal. Bei Lymphomen, die die Leber mitbetreffen, kann es zur Erniedrigung der Serum-Gamma-Gl. kommen (52).

Technik:

Filterpapier wird mit Pufferlösung (Veronal-Natrium-Lösung PH 8,6 : 8,71) befeuchtet. Auf die angefeuchteten Filterpapierstreifen werden mittels Mikropipette etwa 3-4 cm vom kathodenseitigen Ende entfernt 0,06 ml Serum aufgetragen. Nach einer Feldeinwirkung (110 V und 0 mA) von 13-15 Stunden erfolgt Trocknung und Färbung mit Amidoschwarz 10 B (10 Min.). Anschließend Entfärbung und nach Trocknung Messung der Extinktion.

c) Serumbilirubinbestimmung

Bilirubin ist ein Gallenpigment das im retikuloendothelialen System durch den Abbau von Hämoglobin gebildet und von der Leber in die Galle ausgeschieden wird. Die Bestimmung wurde mit dem Bilirubinometer nach Zeiss-Ikon durchgeführt. Es

wird 1 ml abgesetztes Serum mit 3 ml konzentrierter 37 %iger Salzsäure versetzt; 60 Sek. nach Salzsäurezugabe erfolgt Ablesung im Vierkantröhrchen des Bilirubinometers.

Normalwerte = 0,5 - 1,0 mg %.

d) Weltmannsches Koagulationsband

Es wurde die Standardmethode nach WELTMANN ET AL. verwandt. Herstellung der Verdünnungsreihe 1-11 mit Calcium-chlorid-StammLösung (10, 14 g Ca Cl_2 Christ. auf 1 l Aqua bidest). 0,1 ml Nüchternserum und 5 ml je Verdünnungsglied der obigen Reihe in 11 RR, 15 Min. in siedendes Wasser. Ablesung der Röhrchennummer, die gerade noch Eiweißausflockung zeigt.

Normalwert: Röhrchen VI/VII

Alpha- u. Beta-Globulin, sowie Albumin steigender Konzentration verkürzen das Koagulationsband. Gamma-Globulin-Steigerung ohne Antikörper-Bildung verlängert das Koagulationsband.

e) Takata-Reaktion:

Modifikation nach MANCKE und SOMMER (45. 46) mit konstanten Serummengen (0,1 ml) und abgestuften Sublimatkonzentrationen. Die Versuchsreihe wird folgendermaßen angesetzt:

		Röhrchen Nr.										
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
		enthält Sublimatkonzentration in mg %										
		120	110	100	90	80	70	60	50	40	30	20
Serum		in jedes Röhrchen 0,1 ccm										
NaCl,	0,9 %	0,8	0,9	1,0	1,1	1,1	1,3	1,4	1,5	1,6	1,7	1,8
NaC ₂ O ₄ 10 %		in jedes Röhrchen 0,4 ccm										
Sublimat		1,2	1,1	1,0	0,9	0,8	0,7	0,6	0,5	0,4	0,3	0,2

Nach 24 Stunden bei Zimmertemperatur kann man den Niederschlag an den Röhrchen ablesen.

Normal = 120 - 70 mg % Sublimat.

Eine Vermehrung des Gamma-Globulins stellt sich durch Erniedrigung der Grenzkonzentration dar, die die Ausflockung hervorruft. Dekompensierte Leberzirrhose zeigt beispielsweise einen Wert von ca. 50 mg % und niedriger (20).

FERMENTE

Enzyme oder Fermente sind Eiweißkörper, die nur in belebter Materie vorkommen. Sie werden von den Organismen gebildet und werden als Katalysatoren der lebenden Substanz bezeichnet (Biokatalysatoren) (38).

Enzymspiegel im Blutserum:

In der Leber kommen zwei Gruppen von Enzymen vor (60):

1. Enzyme, die offenbar aktiv (an ihren Wirkungsort) in das Plasma sezerniert werden und ihre Wirkung außerhalb der Zellen entfalten, zu ihnen gehören z. B. die Gerinnungsenzyme.
2. Enzyme des intrazellulären Stoffwechsels die erst bei Veränderung der Zellmembranpermeabilität passiv in den Blutstrom gelangen.

Bei Lebererkrankungen findet man, daß die Aktivität der Leberenzyme der ersten Gruppe im Plasma absinkt. weil der Ort ihrer Produktion geschädigt ist.

Durch Zerstörung der Leberzellen und Veränderung ihrer Permeabilität treten die Enzyme des intrazellulären Stoffwechsels in das Plasma aus. Die Fermente haben durch das veränderte Milieu in dem ihre Coenzyme und ihr spezifisches Substrat fehlen ihre Wirksamkeit verloren; deswegen werden sie nicht mehr verbraucht und die Fermentkonzentration im Plasma steigt an. Ein Anstieg dieser Enzyme im extrazellulären Raum wurde von verschiedenen Autoren auf eine Änderung des Energiestoffwechsels und der Zellpermeabilität zurückgeführt: BRUNS BROSSWITZ u. a. (10) erklärten den Austritt der intrazellulären Enzyme in das Blutplasma in folgender Weise; die Lokalisation bestimmter Enzyme im Cytoplasma oder anderen Strukturelementen der Zellen ist nur unter Energieaufwand möglich und muß durch dauernde Zufuhr freier Energie erhalten werden. Wird durch eine bestimmte Ursache die biologische Oxydation, d. h. der Elektronentransport von Substratwasserstoff zu molekularem Sauerstoff blockiert oder die Transformation der Oxydationsenergie in chemische Bindungsenergie z. B. ATP verhindert, so ist die Energiezufuhr gehemmt und damit ein Enzymverlust in den extrazellulären Raum die Folge. HESS und ROFTOPAULO (26) beobachteten eine Enzymsteigerung im extrazellulärem Raum nach kurzfristiger Hypoxie. Nach WU und RACHER (68) bezieht sich der passive Enzymaustritt in das Blutplasma auf die Zellmembranveränderung, die durch Stoffwechselstörung der geschädigten Zellen bedingt ist.

Der Anstieg der verschiedenen Enzyme im Serum ist abhängig

1) von der Art des Organs und des Gewebes.

Bei Schädigung verschiedener Organe, die verschiedene Enzyme enthalten, findet sich auch im Serum ein verschiedenes Enzymmuster. Das Herzgewebe enthält mehr GOT als SGPT, ca. 22 : 1 (28) und ist reich am MDH. Bei Herzinfarkt steigen GOT-

und MDH-Aktivität im Serum an. Das Lebergewebe ist reich an GPT und SDH. Bei Hepatitis sind deshalb SGPT- und SDH-Aktivität im Serum erhöht.

2) von der Erkrankung im Organ:

Bei Hepatitispatienten, bei denen eine akute Leberzellenschädigung besteht, zeigt das Enzymaktivitätsverhältnis im Serum $\frac{SGPT}{SGOT} > 1$. Bei Verschlussikterus ist der

De Rettis Quotient $\frac{SGOT}{SGPT} > 1$ und beide Enzymaktivitäten sind erhöht; bei Leber-

cirrhose ist die Enzymaktivität im Serum normal $\frac{SGOT}{SGPT} > 1$.

3) von den verschiedenen Enzymlokalisationen im Zellraum und der Festigkeit ihrer Bindung an Zellstrukturen

Das Lebergewebe enthält mehr GOT als GPT-Fermente (3:1) (28) und trotzdem ist bei akuter Leberschädigung (Hepatitis) der Rettis-Quotient größer als 1 ($\frac{SGOT}{SGPT} > 1$).

Das kann für die GOT- u. GPT-Lokalisationen sprechen. Die GOT finden sich zu 40 % schwer extrahierbar im Mitochondrien-Raum der Zelle (60); dagegen ist die GPT ausschließlich frei im Cytoplasma. Die MDH findet sich sowohl im cytoplasmatischen Bereich als auch im Mitochondrien-Raum.

4) von der Durchtritts-Geschwindigkeit durch die Zellmembran

Fermente werden durch die Zellmembran abgegeben und möglicherweise ist das Molekulargewicht das regelnde Prinzip. Dagegen spricht jedoch, daß man einige hochmolekulare Fermente im Blutserum nachweisen kann, einige niedermolekulare Enzyme aber nicht festzustellen sind (34). MDH und GPT treten leichter aus den Zellen aus als SDH, die nur bei erheblicher Leberzellschädigung im Serum erscheint.

5) von den unterschiedlichen Verteilungs- und Inaktivierungsarten der Enzyme im extrazellulären Raum, sowie auch von Hemmungsfaktoren und Enzymantikörper Eliminations-Geschwindigkeit und deren Faktoren:

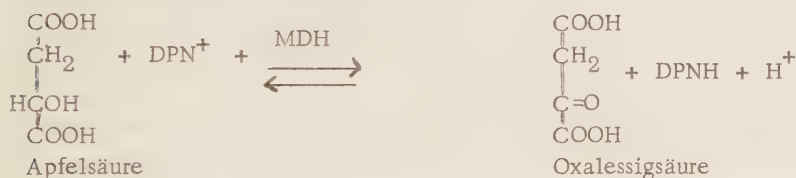
Nach DUNN und Mitarbeiter (15, 60) bewegt sich der Enzymspiegel im Serum in zwei Phasen, a) Es findet sich eine schnellere Phase mit Abfall zu einem Konzentrationsausgleich zwischen Serum und intrazellulärem Raum und b) die zweite langsamere Eliminationsphase. Die Eliminationsgeschwindigkeit zeigt für die einzelnen Enzyme, wie auch für die untersuchten Tierespezies deutliche Unterschiede. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt beim menschlichen Organismus 40-60 Std. für GOT und 70-90 Std. für SGPT (60). Die Aktivität von SDH im Serum steigt nur für kurze Zeit an. Die Ursache kann entweder ihre geringe Konzentration in der Leber (trotz ihrer Spezifität als Leberferment) oder ihre schnelle Elimination sein. Wahrscheinlich spielt die Niere als Eliminationsfaktor und regulierendes System

bei Serumfermenten eine Rolle; HAUSS und LEPPELMANN (22) haben beobachtet, daß die Fermente aus dem Blut durch Abbau und Ausscheidung über die Niere verschwinden. Nach den Untersuchungen von DURACH und RECENT (14) findet man, daß sich die Ausscheidung von MDH (MG. 40.000 $\pm$ 5.000) im Urin erhöht, wenn die Albuminausscheidung (MG ca. 68.000) erhöht ist. Nach HESS (26) ist der Urin frei von den Fermenten MDH und LDH. Nur bei pathologischen Nieren kommt es zur Ausscheidung im Urin.

Selbstverständlich gibt es auch andere Faktoren, die das Enzymmuster im Serum verändern. Leukocyten enthalten viele Fermente, die auch in das Blut ausströmen können und den Fermentenspiegel im Blut beeinflussen. Die Änderung der Leukocyten zahlenmässig und ihrer Eigenschaft nach kann somit auch zu Schwankungen des Fermentenspiegels im Blut führen. Bei einer Änderung der Fermentproduktion in den Zellen kommt es ebenfalls zu Fermentenspiegelschwankungen im Blut (22).

Ferment-Bestimmungsmethoden:

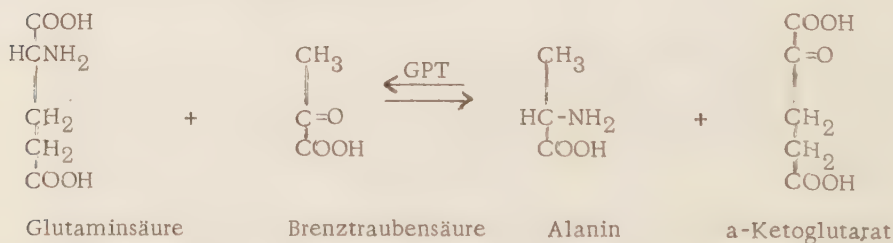
Malat-Dehydrogenase (MDH):



MDH ist erstmalig 1942 von STRAUT in reiner Form aus Schweineherz isoliert worden (MG 40.000 $\pm$ 5.000). Es gehört zu den Enzymen des Intermediärstoffwechsels und findet sich in den Mitochondrien und im Cytoplasma aller menschlichen Körperzellen. Die absolute Aktivität im Cytoplasma ist in der Leber am höchsten und danach folgen in absteigender Reihenfolge Herz, Skelettmuskulatur und Gehirn. Bei Herzinfarkt und akuter Leberschädigung ist die MDH fast immer erhöht. Viele Autoren bemerkten eine Korrelation zwischen malignen Tumoren und MDH-Aktivität im Blut. KLARKES (24) fand die MDH bei Tumortieren so konstant erhöht, daß er ihre Bestimmung zusammen mit der Phosphohexoisomerase als Kriterium für die Wirksamkeit neuer Cytostatika verwandte. Nach HILL ET AL (24) ist die MDH bei 90 % ihrer krebserkrankten Patienten pathologisch erhöht, nach LÜHRS und NEGELEIN (24) bei 40,1 %, nach ZIMMERMANN und WEINSTEIN (24) bei 50 % (24). HAUSS und RETTER (24) beschreiben eine Erhöhung der SMDH-Aktivität bei 81 % der Fälle. Fast ohne Ausnahme ergab sich ein pathologischer Ausfall bei Sarkomen, Leukämien und Lymphogranulomatose (24). Die in der Literatur beschriebenen Ergebnisse sind so unterschiedlich, daß eine MDH-Bestimmung für die Frühdiagnose von malignen Neubildungen nicht wertbar erscheint. Auf der anderen Seite haben einige Untersucher die Wirkung von Bestrahlungen

auf die MDH-Aktivität im Serum und ihre Beziehungen zur Tumorsensibilität studiert. KÄRCHER, HAUSS und RETTER (32, 33, 34, 24) berichteten über enge Beziehungen zwischen SMDH und Tumorsensibilität nach der Bestrahlung. Danach steigt bei strahlensensiblen Tumoren der MDH-Spiegel im Blut 1-2 Tage nach der ersten Bestrahlung an. Während der weiteren Bestrahlung normalisiert sich die SMDH-Aktivität wieder. Bei Tumoren, die strahlenresistent sind, bleibt die SMDH signifikant unverändert. Bei erneuter Metastasenbildung steigt die MDH-Aktivität im Serum wieder an. KÄRCHER (33) erklärte den Anstieg der MDH am Anfang der Bestrahlung als Zeichen für die Strahlensensibilität des Tumors mit guter therapeutischer Prognose; der Anstieg resultiert aus einer Ausschwemmung des Enzyms nach strahlenbedingter Schädigung der Zellmembranen des Tumors; der Abfall danach während der weiteren Bestrahlung ergibt sich aus der fehlenden Synthese im Bestrahlungsbereich. Bei Untersuchung der Fermente MDH und LDH im Tumorgewebe findet er, daß die Fermentaktivität eine Stunde nach Beginn der Bestrahlung stark abnimmt; nach 2 Stunden waren die Mitochondrien verdickt. Eine interessante Beobachtung von KÄRCHER (31, 24) war, daß 24 Stunden nach radiochirurgischer Hypophysenausschaltung ein Abfall der SMDH-Aktivität beobachtet wurde (208-94, 5 E). HESS (6) fand eine Korrelation zwischen Grundumsatzerhöhung und Zunahme der MDH-Aktivität im Serum bei Patienten mit schwerer Thyreotoxikose. Bei meinen Patienten konnte ich solches nicht feststellen.

Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT)



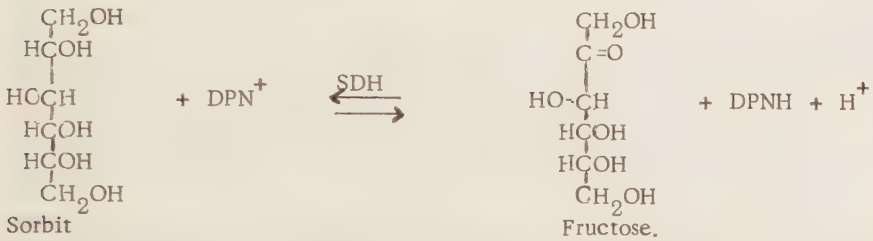
Eine große Bedeutung hat die GPT-Bestimmung im Serum bei Lebererkrankungen. Das Enzym GPT kommt fast ausschließlich in der Leber vor. Nach DE RETTIS (7) ist die Virushepatitis die einzige Erkrankung bei der der DE RETTIS-Quotient SGOT/SGPT unter 1 liegt. Bei allen direkten (Virushepatitis, Giftstoffe), sowie indirekten Leberparenchymschädigungen (akute Rechtsinsuffizienz die zu Leberstauung führt, Verschußikterus, Cholangitis) kommt es zur Erhöhung der GPT-Aktivität im Serum. WROBLEWSKI und MANSO (67) beobachteten Erhöhung der SGPT-Aktivität nach Einnahme von Anticoagulation. Eine Beziehung zwischen den Transaminasen und der Albumin-Fraktion in der Elektrophorese beobachteten PIETSCHMANN ET AL (48). Bei Hirntumoren, Oesophagus- und Bronchial-Ca war die SGPT-Aktivität kaum erhöht (63, 64). Eine erhöhte Transaminase-Aktivität im Blut während

der Tumorerkrankung und Strahlenbehandlung spricht für Metastasen, die die Leber direkt oder indirekt betreffen (24). Eine direkte Wirkung von Bestrahlung auf die SGPT ist noch nicht beobachtet worden.

Die Sorbit-Dehydrogenase (SDH):

Das Enzym SDH kommt fast ausschließlich in der Leber vor. Außer der Niere und den Genitalorganen enthalten die Körperorgane und Flüssigkeiten fast keine SDH.

Das Enzym katalisiert die Reaktion:



Das Enzym tritt im Serum fast nur bei akuten Leberzellschädigungen auf (akute Hepatitis, nekrotischer Schub bei Cirrhosen, frische cholestatische Hepatose, ganz akuter Cholelithus-Verschluß). RENBACH und BONOW (55) beobachteten keine signifikante Abhängigkeit der Fermentkonzentration von Art und Ausbreitung der Genitalcarzinome, ebensowenig eine Relation der Enzymaktivität (SDH, GOT) zur Röntgentherapie. HAUSS und RETTER (24) fanden bei 15 % ihrer krebserkrankten Patienten eine Erhöhung der SDH.

Ferment-Bestimmung:

Die Bestimmungen von SMDH-, SGPT- und SDH-Aktivität werden mit Extinktiometer bei einer Wellenlänge von 366 mμ nach Angabe der Firma Boehringer gemessen. Die Messung erfolgt indirekt durch Bestimmung der Lichtabsorption des hydrierten Diphosphopyridinnucleotid (DPNH). Da das DPN^+ im Wellenbereich von 300-400 mμ keine Lichtabsorption aufweist, läßt sich die Fermentreaktion, bei der DPNH zu DPN^+ oxydiert wird, durch Abnahme der Lichtabsorption (Messung bei 366 mμ) verfolgen. Die Abnahme der Lichtabsorption in der Zeiteinheit und bei definiertem Volumen ist somit ein Maß für die Aktivität des reaktionskatalysierenden Enzyms (47).

MDH

Das Enzym Malat-Dehydrogenase MDH katalysiert die Reaktion



- x) Die meisten organischen Säuren liegen bei physiologischem PH als Anionen d. h. als Salze vor. Die Namen der Salze werden von den lateinischen Namen der Säuren gebildet.

Zur Bestimmung der Aktivität des Enzyms mißt man die Rückreaktion mit Oxalacetat als Substrat und DPNH als Coenzym. Da Oxalacetat in wäßriger Lösung sehr instabil ist, wird es gleich vor der Bestimmung in der Kuvette erzeugt.

1 Ketoglutarat + Asparaginat $\xrightleftharpoons{\text{GOT}}$ Oxalacetat + Glutamat.
Die pro-Zeiteinheit umgesetzte Menge Oxalacetat, gemessen an der ihr äquivalenten Menge DPNH, ist ein Maß für die Aktivität der Dehydrogenase. Die Lösungen werden hergestellt nach den beigefügten Anweisungen von der Firma Boehringer. Die Lösungen sind verwendbar für 14 Tage.

Bestimmungsansatz:

Nacheinander in die 10 mm - Kuvette pipettieren

2,75 ml Phosphat/Asparaginat-Lösung

0,05 ml Ketoglutarat

0,05 ml DPNH

0,05 ml GOT

mit Plastikspatel mischen und 5 min. bei ca. 25°C im Wasserbad stehen lassen. Während dieser Zeit wird Oxalacetat gebildet. Dann 0,10 ml frisches Serum einmischen. Sofort Extinktion bei 366 m μ ablesen. Bei laufender Stoppuhr über 6-10 Min. jede 2. Min. Extinktion ablesen.

Berechnung:

Nach der im amerikanischen Schrifttum üblichen Definition ist eine Einheit die Enzymmenge in 1 ml Serum, die bei 25°C in 3 ml Ansatz die DPNH-Extinktion bei 340 m μ in 1 Min. um 0,001 ml ändert.

Die Berechnung der MDH-Einheiten bei Einsatz von 0,1 ml Serum und Extinktionsdifferenz von 1 Min. bei 340 m μ bzw. 366 m μ erfolgt nach der Formel

$$E \frac{340 \text{ m}\mu}{10.000} = E \frac{366 \text{ m}\mu}{18.900} = \text{MDH - Einheiten in } \frac{1}{\text{ml Serum}}$$

Normalwert = 100-200 Einheiten MDH/ ml Serum. (Wroblewski, E.).

GPT

Das Enzym Glutamat-Pyruvat-Transaminase katalysiert die Gleichgewichtsreaktion



Man mißt die Aktivität der GPT bei der von rechts nach links ablaufenden Reaktion durch Messung der zeitlichen Zunahme des entstehenden Pyruvats. Diese Reaktion wird durch Lactat-Dehydrogenase LDH katalysiert.



Der DPNH-Verbrauch ist proportional der gebildeten Menge an Pyruvat und damit Meßgröße.

Lösungsherstellung: Die Lösungen werden nach den Anweisungen der Firma Boehringer hergestellt. Die Lösungen sind für 14 Tage verwendbar.

Bestimmungsansatz:

Nacheinander in eine Kuvette pipettieren:

1,82 ml Phosphat-Alanin-Lösung I

0,04 ml DPNH II

0,04 ml LDH IV

1,00 ml frisches Serum,

Durchmischen und in thermokonstantes Wasserbad von 25°C stellen. Nach 15 Min. pipettiert man 0,10 ml KG (Alpha-Ketoglutarat)-Lösung ab und mischt mit Plastikspatel. Etwa 1-2 Min. nach Zugabe der KG-Lösung bis 10 Min. lang jede 2. Min. Extinktion bei 366 m μ ablesen. Bei Extinktionsdifferenz (E) von mehr als 0,06 pro 2 Min. soll man das Serum 1 : 5 bis 1 : 10 mit dem Phosphat-Alanin-Puffer I verdünnen. (Das Ergebnis ist mit 5 oder 10 je nach der Verdünnung zu multiplizieren).

Berechnung: (bei Ansatz von 1 ml Serum)

$$E \frac{340 \text{ m}\mu}{1 \text{ Min.}} \cdot 1.000 = E \frac{366 \text{ m}\mu}{1 \text{ Min.}} \cdot 1.890 = \text{Einheiten} / \text{ml Serum nach Wroblewski}$$

Normalwert = 5 - 35 Einheiten.

Nach der Definition von WROBLEWSKI und LA DUE (68) ist eine Einheit die Transaminasenmenge in 1 ml Serum, die bei 23°C in 3 ml Ansatz die DPNH Extinktion bei 340 m μ in 1 Min. um 0,001 m μ ändert. Die Umrechnung in Millieinheiten/ml (internationale Einheiten) erfolgt durch Multiplikation mit dem Faktor 0,482.

SDH

Das Enzym SDH katalysiert die Gleichgewichtsreaktion



Wie vorher mißt man zweckmäßigerweise die Aktivität der SDH bei der von rechts nach links ablaufenden Reaktion durch Messung der zeitlichen Abnahme von DPNH. Herstellung der Lösungen nach Firmenanweisung.

Bestimmungsansatz:

Nacheinander in eine Kuvette pipettieren:

1,75 ml TRA (Triäthanolamin-Puffer Ph = 7,4)

1,00 ml frisches Serum

0,05 ml DPNH II

mit Glasstab durchmischen und ca. 1 Stunde in thermokonstantem Wasserbad von 24°C stehen lassen. Dann 0,20 ml Fructose-Lösung II in die Kuvette pipettieren und die Kuvette in das Photometer stellen, bei 366 m μ die Extinktion ablesen (E_1). Nach genau 10 Min. erneut Extinktion (E_2) ablesen. $E_2 - E_1 = E$ von 10 Min. Bei

Extinktionsdifferenz von über 0,300 ist das Serum 1 : 1 bis 1,10 mit Puffer I zu verdünnen,

Nach der Definition von HOLZER, HAAN und SCHNEIDER (27) ist eine Einheit die SDH-Menge in 1 ml Serum, die bei 24° C im Testansatz von 3,00 ml und einer Schichtdicke von 10 mm bei 366 m μ eine Extinktionsänderung von 0,001 m μ pro Min. hervorruft.

Bei 1 ml Serum und 10 Min. Inkubationszeit

$$\frac{E^{366}}{10 \text{ Min.}} \cdot 100 = \text{SDH Einheiten in ml Serum}$$

Normalwert unter 1 Einheit.

Untersuchungsergebnisse:

A. Beurteilung der Ergebnisse an Hand der prozentualen Häufigkeit der pathologischen Werte

Tabelle I

Prozentuale Häufigkeit der pathologischen Werte (auf die Gesamtzahl der getesteten Patienten (= 39) bezogen.

	MDH	SGPT	SDH	BST	Takata	Bili-rubin	Welt-mann	Albu-min	Ga., Gl.
Anfang	10	8	41	49	10	3	28	67	74
Mitte	5	10	28	51	3	0	38	65	73
Ende	5	8	27	62	11	3	35	75	57
Differenz									
A - E	-5	0	-14	+13	+1	0	+7	+8	-17%

Interpretation:

Bei einer Gesamtzahl von 39 bestrahlten Patienten (maligne Tumoren und Schilddrüsenüberfunktionen) war die Häufigkeit der pathologischen Werte bei den durchgeführten Laboruntersuchungen nach Bestrahlung nicht eindeutig verändert. Die BSR war leicht vermehrt und die Gamma-Globuline waren vermindert. Die Fermentreaktionen lassen keine eindeutige Veränderung erkennen. Die SDH-Werte waren zum Teil leicht vermindert. Aus diesen Ergebnissen und den Ergebnissen von PABST und KLEMM (49) kann man schließen, daß Teilkörperbestrahlungen keine sichere einheitliche direkte oder indirekte Wirkung auf die Leberfunktion ausüben.

Tabelle 2

Aufgliederung der Fälle nach Bestrahlungsregionen (prozentuale Häufigkeit der pathologischen Werte)

a) Kopf - Hals

	MDH	SGPT	SDH	BST	Takata	Bili- rubin	Welt- mann	Albu- min	Gamma- Gl.
Anfang	20	0	30	30	20	0	10	90	90
Mitte	10	0	20	40	0	0	10	100	60
Ende	12	0	37	62	25	0	12	87	62
Differenz									
A - E	-8	0	+7	+32	+5	0	+2	-3	-28

b) Hals (Therapie mit Jod 131)

	MDH	SGPT	SDH	BST	Takata	Bili- rubin	Welt- mann	Albu- min	Gamma- Gl.
Anfang	0	11	33	22	11	0	11	56	66
Mitte	0	11	22	44	0	0	56	56	66
Ende	0	0	11	56	0	0	11	56	44
Differenz									
A - D	0	-11	-22	+44	-11	0	0	0	-22

c) Thorax

	MDH	SGPT	SDH	BST	Takata	Bili- rubin	Welt- mann	Albu- min	Gamma- Gl.
Anfang	10	10	60	50	10	10	40	70	80
Mitte	0	10	40	50	10	0	60	66	80
Ende	0	10	40	50	10	10	50	90	70
Differenz									
A - E	-10	0	-20	0	0	0	+10	+20	+10

d) Abdomen und untere Extremitäten

	MDH	SGPT	SDH	BST	Takata	Bili- rubin	Welt- mann	Albu- min	Gamma- Gl.
Anfang	10	10	40	80	0	0	50	50	80
Mitte	10	20	40	70	0	0	30	30	60
Ende	10	20	20	80	10	0	60	80	50
Differenz									
A - E	0	+10	-20	0	+10	0	+10	+30	-30

Interpretation:a) Hals-Kopf:

Bei Betrachtung der Tabelle 2a findet man, daß bei einer Gesamtzahl von 10 Patienten die pathologischen Werte bei BSR wesentlich vermehrt und die Gamma-Globuline vermindert sind. Sonst waren keine eindeutigen Veränderungen bei den anderen Werten festzustellen.

b) Hals (Jod 131-Therapie):

Bei Betrachtung der Tabelle 2b sieht man, daß die pathologischen Gamma-Globuline und SDH-Werte sich vermindert haben, aber die BST-Retention ganz eindeutig vermehrt ist. Bei den anderen Werten war keine eindeutige Veränderung fest-

stellbar. Die Vermehrung der BSR-Werte kann in erster Linie auf die Wirkung der Jod 131-Therapie zurückgeführt werden. Die Durchblutung der Leber wird normalerweise durch die Abnahme des erhöhten Stoffwechselprozesses im Körper und, als Folge davon, durch Nachlassen der Tachycardie nach der Jod 131-Therapie vermindert. Andererseits kann die Zunahme der BSR-Werte eine durch neurologische Folgen bedingte Veränderung sein. Bei Bestrahlung der Hals-Nervengebiete (Rückenmark und vegetatives Nervensystem) die die Leberdurchblutung regulieren, können hier Zusammenhänge zwischen der Zunahme der BSR-Werte und der Nervenbestrahlung bestehen, ARBUSOW ET AL (2) beobachteten, daß Ganzkörperbestrahlungen bei Kaninchen 15-25 Tage nach Hals-Sympathektomie zu einer Verschlechterung des Allgemeinzustands führten; bei Bestrahlung 50 Tage nach der Sympathektomie kommt es zu einer Besserung des Allgemeinzustands. Die Fermente liegen bei einzelnen Fällen im Normalbereich und verhalten sich während der Bestrahlung fast konstant. Die pathologischen Fälle waren gering über die Norm erhöht, s. Tabelle Nr. 5.

c) Thorax:

Die absolute Zahl der pathologischen Werte hat sich bei den durchgeführten Laboruntersuchungen nicht wesentlich verändert; die Albumine waren gering vermehrt. Bei MDH und SGPT war keine eindeutige Veränderung festzustellen. Die SDH-Werte waren leicht vermindert, aber die pathologischen Werte waren leicht über die Norm erhöht. Bemerkenswert sind die MDH-Werte bei Lymphosarkom und Lymphmetastasen s. Tabelle 6. Bei diesen Patienten liegt die SMDH-Aktivität im Serum im obersten Bereich der Norm, wenn sie nicht sogar pathologisch ist. In der Mitte und am Ende der Bestrahlung hat die SMDH-Aktivität abgenommen. In bezug auf den SGPT und SDH-Verlauf bemerkte man keine signifikante Veränderung. Nur in einem Fall (Mamma-Ca.) war die SGPT angestiegen, bei nur geringem Anstieg der SMDH-Aktivität; ob man daraus sicher auf Lebermetastasen schließen darf, konnte damals bei fehlender Histologie nicht entschieden werden. Aber alle anderen Laboruntersuchungswerte waren pathologisch: Albumin 48,4 %, Gamma-Globulin 29,2 %, Weltmann Koagulation 5 %, Takatareaktion 50 %, und BST Retention 20,23 %.

d) Abdomen und untere Extremitäten:

Bei Betrachten der gesamten pathologischen Werte bei Abdomen-Bestrahlung finden wir, daß sich die Gamma-Globuline eindeutig vermindert und die Serum-Albumine vermehrt haben. Bei den anderen Untersuchungen waren keine eindeutigen Veränderungen feststellbar.

b. Beurteilung der Ergebnisse an Hand der rechnerischen Mittelwerte

Tabelle 3

Gesamtmittelwerte für alle Bestrahlungsregionen

x)	MDH E/ml	SGPT E/ml	SDH E/ml	BST ‰	Takata	Bili- rubin mg ‰	Welt- mann	Albu- min ‰	Gamma- Gl. ‰
Anfang	122,4	20	1,17	6,83	80	0,5	5,4	56	20,5
Mitte	104,1	23	1,0	7,53	80	0,46	5,95	56	18,7
Ende	120,4	22	0,81	9,64	80	0,58	5,92	55	18,9
Differenz									
A - M	-18,3	+3	-0,17	+1,7	0	-0,04	+0,55	0	-1,8
A - M ‰	-14,9	+15	-14,5	+24,8	0	-8	-10,2	0	-8,8
A - E	-2	+2	-0,36	+2,81	0	+0,08	+0,52	-1	-1,6
A - E ‰	-1,6	+5	-30,7	+41,1	0	+18	+9,6	-1,8	-7,8

Interpretation:

Wenn man die Ergebnisse von Tabelle 1 und 3 vergleicht, dann findet man keine großen Unterschiede. Die BST-Retention nimmt mit der Bestrahlung wieder zu. Die MDH ist während der Bestrahlung leicht erniedrigt. Sonst waren keine eindeutigen Veränderungen bei den anderen Untersuchungen zu beobachten. Die Aufgliederung nach Bestrahlungsregionen bietet uns ein klareres Bild.

Tabelle 4

Mittelwertergebnisse unterteilt nach Bestrahlungsregionen

a) Kopf - Hals

	MDH	SGPT	SDH	BST	Takata	Bili- rubin	Welt- mann	Albu- min	Gamma- Gl.
	E/ml	E/ml	E/ml	%		mg %		%	%
Anfang	131	15,68	0,8	5,24	75	0,48	5,6	55,7	21,5
Mitte	131	16,59	0,98	5,83	84	0,38	5,5	52,7	20,7
Ende	138	16,3	0,98	6,44	81	0,44	5,2	53,7	18,2

Differenz

A - M %	0	+5,2	+22,5	+11,2	+12	-20,8	-1,8	-5,4	-3,7
A - E %	+5,7	+3,9	+22,5	+22,9	+8	-8,3	-7,4	-3,6	-15,3

b) Hals (Jod 131-Therapie)

	MDH	SGPT	SHD	BST	Takata	Bili- rubin	Welt- mann	Albu- min	Gamma- Gl.
	E/ml	E/ml	E/ml	%		mg %		%	%
Anfang	90	22,3	1,0	4,31	83	0,49	5,28	59	19,3
Mitte	81,5	21,2	0,64	6,55	84	0,46	6,86	63,3	15,6
Ende	93,5	20,8	0,68	8,18	84	0,45	6,28	62,0	16,8

Differenz

A - M %	-10,5	-3,9	-3,6	+52	-1,2	-6,1	+9,2	+7,3	-19,1
A - E %	+3,9	-5,8	-3,2	+89,8	-1,2	-8,2	0	+5	-13

c) Thorax

	MDH	SGPT	SDH	BST	Takata	Bili- rubin	Welt- mann	Albu- min	Gamma- Gl.
	E/ml	E/ml	E/ml	%		mg %		%	%
Anfang	140	19	1,9	9,22	77	0,59	5,4	55,5	21
Mitte	96	27,8	1,01	9,28	73	0,61	6,15	55,0	21,1
Ende	102	27,4	0,99	12,23	79	0,59	5,0	48,8	21,8

Differenz

A - M %	-31,3	+51,5	-46,8	+0,4	-6,5	+3,4	+13,8	-0,9	+0,4
A - E %	-27,2	+49,4	-48,0	+32,6	+1,3	0	-7,4	-12	+3,8

d) Abdomen und untere Extremitäten

	MDH	SGPT	SDH	BST	Takata	Bili- rubin	Welt- mann	Albu- min	Gamma- Gl.
	E/ml	E/ml	E/ml	%		mg %		%	%
Anfang	125	22,4	0,96	8,31	83	0,46	4,4	54,1	20
Mitte	106	26,8	1,34	8,36	80	0,38	5,35	56,7	17,1
Ende	148	21,8	0,76	10,45	79	0,41	4,4	54,1	18,7

Differenz

A - M %	-15,5	+19,9	+39,6	+0,6	-3,6	-15,2	+21,5	-4,8	-14,5
A - E %	+18,7	-3,1	-20,8	+25,7	-4,8	-10,9	0	0	-6,5

Interpretation:a) Hals-Kopf

Am Ende der Bestrahlung findet man eine Veränderung von BST-Retention, SDH und Gamma-Globulinen. Die Änderungen bei den anderen Untersuchungen sind nicht eindeutig (s. Tabelle 4a)

b) Hals (Jod 131-Therapie)

Hier findet man am Ende der Bestrahlung eine leichte Verminderung der Gamma-

Globuline und der SDH. Die Zunahme der BST-Retention war eindeutig; bei den anderen Untersuchungen war keine eindeutige Veränderung feststellbar. Beim Betrachten der einzelnen Fälle findet man, daß die Fermente fast stabil geblieben sind, (vgl. die Tabelle 5 Seite 30). Aus diesen Ergebnissen und denen der Hals-Kopf-Bestrahlung kann man schließen, daß eine Bestrahlung der Halsgegend eine indirekte Wirkung auf die Leber hat.

c) Thorax

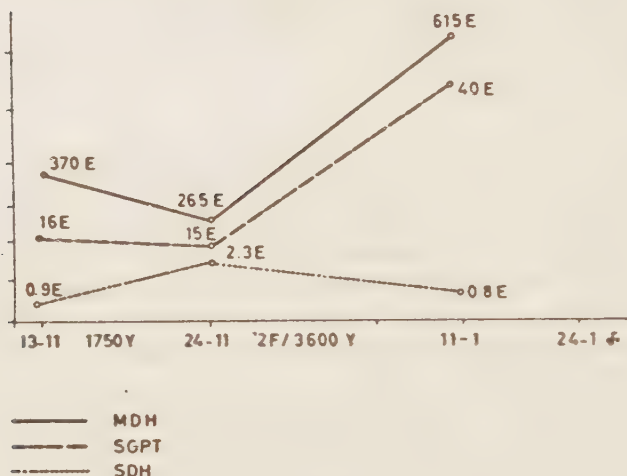
In dieser Gruppe sind die Mittelweltergebnisse bei Takata-Reaktion, Bilirubin, Weltmann, und Gamma-Globulin fast unverändert geblieben. Die Albumine waren leicht verändert; die BSR war stark erhöht. Die BSR-Schwankungen waren zum großen Teil abhängig von der Lokalisation der Tumoren und ihrer klinischen Entwicklung, Faktoren, die die Leber direkt oder indirekt beeinflussen. In einem Fall, in dem der Mediastinal-Tumor nach der Bestrahlung verkleinert war, hat die BSR abgenommen (18,93 % - 8,4 %). Der MDH-Wert hat abgenommen; hier handelt es sich um einige Mediastinal-Tumoren und metastasierte Mamma-Karzinome, die am Anfang eine erhöhte SMDH haben und nach den Bestrahlungen ein Absinken der MDH-Aktivität im Serum zeigten. Die SDH-Werte im Serum waren vermindert, aber mathematisch beurteilt war die Veränderung nicht signifikant (s. Tabelle 4 b). Der SGPT-Wert war erhöht; die Erhöhung war hauptsächlich durch einen einzigen Fall bedingt, bei dem nach Abschluß der Bestrahlung eine Verschlechterung des Allgemeinzustands eintrat und klinisch Metastasen in der Leber, Pankreas und L. W. S. diagnostiziert wurden.

d) Abdomen

Im Abdomen-Bereich lassen sich am Ende der Bestrahlungen keine eindeutigen Veränderungen der Leberfunktion erkennen. Die Erhöhung der BSR bezieht sich hauptsächlich auf einen einzigen Fall. In den meisten Fällen ist die BSR wesentlich unverändert geblieben; in 2 Fällen ist die BSR vermindert. Bei den Fermenten lassen sich Veränderungen im Bereich der MDH feststellen. Diese Veränderungen beziehen sich hauptsächlich auf einen einzigen Fall (29 Jahre alter Mann mit Seminom li.); die MDH war am Anfang der Bestrahlung pathologisch erhöht (370 E) in der Mitte der Bestrahlung etwas erniedrigt (240 E) und am Ende wieder stark erhöht (615 E), (vgl. Abb. 2 a). Die SDH ist im allgemeinen etwas erniedrigt.

Verlauf der Fermentaktivitäten bei einzelnen Fällen:

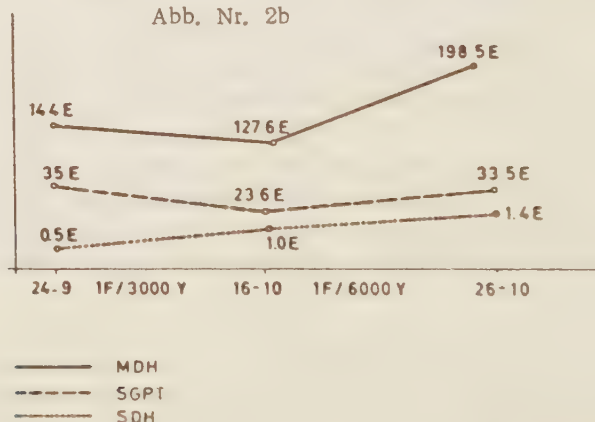
Abb. Nr. 2a



L. G. 29 Jahre alt

Diagnose: Seminom li. mit Inguinal-Metastase; am Ende der Bestrahlung sind bei dem Patienten allgemeine Metastasen (im Bauchbereich, in der Lunge, im Rückenmark und Hirn, in den Lymphknoten und anderen Organen) aufgetreten. Der Patient ist am 25. 1. 1962 ad exitum gekommen.

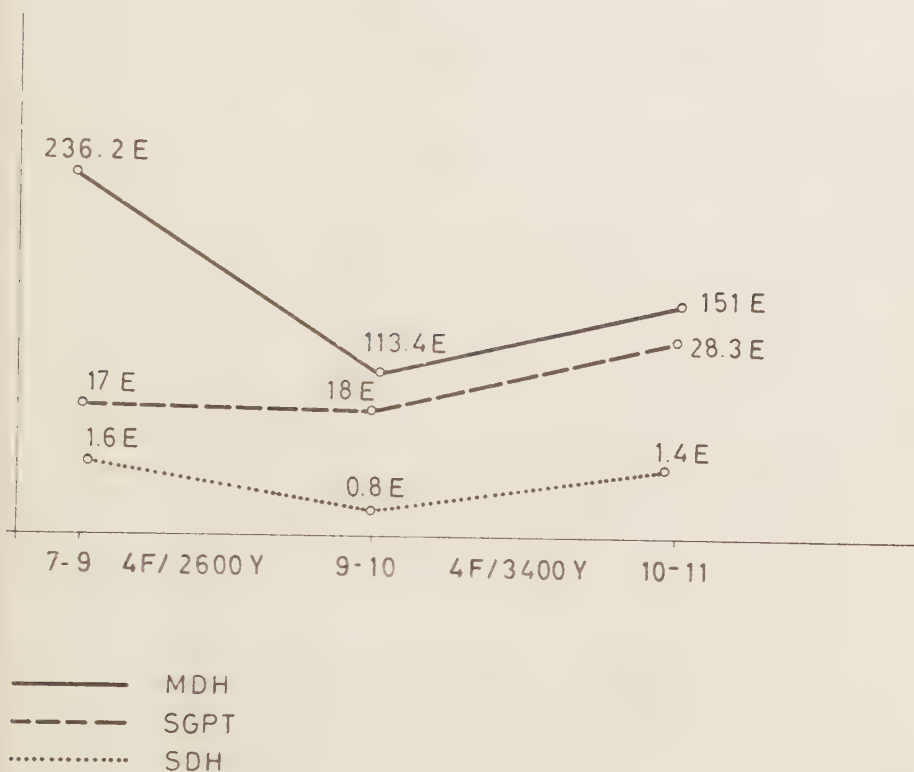
Abb. Nr. 2b



N. M. 54 Jahre alt

Diagnose: Beckenknochen-Metastasen nach Mamma-Karzinom. Während der Bestrahlung hat sich der Allgemeinzustand der Patientin verbessert. Am Ende der Bestrahlung ist der Allgemeinzustand der Patientin schlechter geworden und generalisierte Metastasierung eingetreten. 2 Mon. nach Beendigung der Bestrahlung ist die Patientin zum Exitus gekommen.

Abb. Nr. 2c



D. A., 64 Jahre alt

Diagnose: Lyphosarkom. Der Patient ist zu uns gekommen mit starken Beschwerden, während den Bestrahlungen ist der Allgemeinzustand des Patienten besser geworden, aber am Ende der Bestrahlungen sind wieder neue L. K. -Tumoren aufgetreten. Der Patient verließ das Krankenhaus auf eigene Verantwortung und weitere Kontrolluntersuchungen waren nicht mehr möglich.

Tabelle 5

Verlauf der Fermentaktivitäten und der BST bei Hyperthyreosen

Lfd. Nr.	Name	Alter	Diagnose	Dat.	Iod 131 %	BST E/ml	MDH E/ml	SCPT E/ml	SDH E/ml	Dat.	Iod 131 %	BST E/ml	MDH E/ml	SCPT E/ml	SDH E/ml
1	R. A.	62	Hypert-hyrose	6-8	-	3,84	94,5	29,3	0,8	25-8	15mc	7,44	85,0	27,7	0,5
2	D. L.	49	Hypert-hyrose	16-8	-	12,2	109	17,0	1,3	31-8	16mc	18,7	49,1	17,4	0,3
3	M. M.	35	Thyreotoxische	21-8	-	2,26	138	24,2	2,2	4-9	10mc	3,40	123	13,3	0,5
4	B. T.	56	Rezidiv-Struma	13-0	-	3,0	77,6	26,9	0,7	26-0	25mc	5,0	66,2	31,2	0,6
5	A. E.	61	Hypert-hyrose	14-9	-	3,85	102	22,0	0,5	26-9	16mc	5,5	92,6	16,0	0,4
6	K. M.	50	Thyreotoxische	19-9	-	6,73	82,2	42,1	2,0	3-10	15mc	7,78	109	40,2	1,8
7	B. I.	37	Hypert-hyrose	20-9	-	1,64	64,3	4,91	0,5	10-10	8mc	2,33	71,8	14,2	0,8
8	W. K.	51	Rezidiv-Struma	10-10	-	4,57	56,6	104	0,7	31-10	8mc	7,0	79,4	10,6	0,4
9	T. R.	40	Hypert-hyrose	14-11	-	1,68	85,0	27,8	0,3	3-12	15mc	1,77	63,0	20,0	0,5

Patienten mit primären lymphatischen Tumoren und metastasierenden Tumoren im lymphatischen Gewebe und anderen Organen.

Tabelle 6

Lfd. Nr.	Name	Diagnose	Dat.	Rö.	MDH E/ml	Dat.	Rö.	MDH E/ml	Dat.	Rö. Σ	MDH E/ml
1	W. H.	Lymphosarkom	7-9	-	179	31-8	3000r	99	6-9	4000r	130
2	D. A.	Lymphosarkom	7-9	-	236	9-10	4F A2600r	113	10-11	4F A3400r	151
3	R. C.	Mediastinal Tumor	31-10	-	57		4450r	75		2F A6000	85
4	S. K.	Mamma Ca. Ax. L. K. Meta	20-10	-	149	8-11	3F A3100r	125	19-12	2F A3500r	180
5	H. E.	Mediastinal Tumor	8-11	-	128	27-11	2500r	151	24-1	6000r	95
6	N. M.	Mamma Ca. Ax. L. K. Meta	25-11	-	188	13-12	5F A2870r	76	17-1	6F A4300r	95
7	S. L.	Tonsillen Ca	17-10	-	242	17-11	2F A1500r	176	12-12	3F A3150r	176
8	B. B.	Ohrmuschel Ca. Rezidiv Tumor II. Unterkiefer	19-10	-	147	17-11	1F 3200r	132	24-11	1F A6000r	142
9	H. I.	Mediastinal Tumor Meta. in Hals L. K. re.	3-10	-	293	17-11	1F A3000r	220	6-12	1F A6000r	311
10	B. I.	Hypopharynx-Ca. Meta. in Hals L. K.	25-11	-	132	12-12	1F A3100	100	19-12	1F A5300r	59
11	U. M.	Mamma-Ca. Sub. axillr. Meta-stasen re.	2-8	-	189	27-8	1F A3250r	53	13-9	1F A6000r	73
12	H. K.	Struma-Maligna Metastasen in W. S. u. Lunge	26-9	-	90	8-10	100mc Jod 131	85	24-10	240mc Jod 131	75
13	N. M.	Mamma-Ca. Knochen Meta. (Becken)	24-9	-	145	16-10	1F A3000r	127	26-10	1F A6000r	198
14	L. G.	Seminom II. Inguinal Meta.	13-11	-	370	24-11	1F A1750r	265	11-1	2F A3600r	615

N. B: MDH werden bei Wroblewski-Einheiten gemessen.

DISKUSSION

Bei unseren Patienten handelt es sich um Tumorkranke, bei denen eine Indikation für eine therapeutische Strahlenbehandlung vorlag. Wegen ihrer schweren Krankheiten haben die meisten Patienten während den Bestrahlungen keinen stabilen Allgemeinzustand. In solchen Fällen ist es nicht einfach, mit Sicherheit zu entscheiden, ob die Schwankungen in den durchgeführten Laboruntersuchungen in enger Beziehung zu der direkten Strahlenwirkung auf die Leber stehen oder nicht. Bei schon erheblicher Durchsetzung mit Carzinom-Metastasen und schwerem klinischen Krankheitsbild ließen manche Leberfunktionsproben einen pathologischen Ausfall vermissen. Wenn man annimmt, daß die BST ein spezifischer Test für partielle Leberfunktionen ist, so findet man auf der anderen Seite, daß die BST-Retention-Schwankungen auch von Einflußstauungen der Leber abhängig sind (die hier durch Tumoren bedingt sind), und außerdem wahrscheinlich durch die Strahlen-Wirkung auf die Nervenbahnen im Hals- und oberen Thoraxbereich mitbestimmt werden. Veränderungen des vegetativen Nervensystems und des Rückenmarks nach Hals-Bestrahlungen könnten eine direkte Wirkung auf die Leberdurchblutung und die Stoffwechselprozesse in der Leber haben. PABST und KLEMM (49) stellten fest, daß die nervöse Steuerung der Leberdurchblutung durch die Mitbestrahlung der Nervenleitgebiete bei der Kopf-Halsbestrahlung (Rückenmark, vegetativen Nervensystem) beeinträchtigt werden könnte. Eine Veränderung im Allgemeinzustand von Kaninchen bei Bestrahlung nach Halssympatektomie ist schon bei ARBUSOW (2) beschrieben worden. Betrachtet man die Ergebnisse dieser Arbeit, so findet man, daß die Schilddrüsenfunktion eine große Rolle bei Veränderungen der BSR spielte. Die Zunahme der BSR nach Jod 131 -Therapie betrug 44 %, nach Kopf-Hals-Bestrahlung 32 %, jeweils nach der prozentualen Häufigkeit der pathologischen Werte. Nach den Mittelweltergebnissen berechnet, belief sie sich auf 89,8 % nach Jod 131 -Therapie und auf 22,9 % nach Hals-Kopf-Bestrahlung. Trotzdem war die Bestrahlungsdosis bei Halsbestrahlung größer als die Jod 131 -Strahlendosen. Solche Ergebnisse könnten für den Erfolg der Jod 131 -Therapie bei Hyperthyreosepatienten sprechen. Normalerweise besteht bei hyperthyreoten Patienten ein erhöhter Stoffwechsel, Tachycardie und Hypcholesterinämie. Die eindeutige Zunahme der BSR nach Jod 131 -Therapie kann in erster Linie als Endeffekt der Minutenvolumenverminderung und damit der Verminderung der Leberdurchblutung betrachtet werden; andererseits kann die Erhöhung des Cholesterinspiegels im Blut mit anderen Veränderungen des Stoffwechsels eine Lipoidablagerung in der Leber und damit verminderte Leistungsfähigkeit der RES bedingen. Eine erhöhte Leberlipidsynthese nach Ganzkörperbestrahlung ist schon von HAMEL ET AL und GOULD ET AL (19, 21) beschrieben worden. Meine Untersuchungen ergaben, daß das Gamma-Globulin, das im RES gebildet wird, nach Halsbestrahlungen und Jod 131 -Therapie zum Teil erniedrigt war, das kann durch die verminderte Leistungsfähigkeit der RES der Leber, sowie extrahepatisch bedingt sein.

Bei den Patienten, die im Thoraxgebiet bestrahlt wurden, waren die BSR-Werte vor dem Beginn der Bestrahlung zu 50 % pathologisch verändert. Die Bestrahlung brachte keine Veränderung der durchschnittlichen Ergebnisse. Die pathologische Veränderung war durch die Einflußstauung der Leber bedingt, die durch Tumoren oder deren Metastasen im Thoraxgebiet verursacht wurde.

Aus den vorgelegten Ergebnissen geht hervor, daß die Wertschwankungen während der Bestrahlung mit den Bestrahlungsdosen nicht parallel laufen, sondern größtenteils von der Lokalisation der Tumoren und ihrer klinischen Entwicklung abhängig waren. Daraus kann man schließen, daß bei Teilkörperbestrahlung keine sichere, eindeutige und direkte Wirkung auf die Leber besteht.

Fermente:

Viele Autoren (24, 31, 34, 42, 47) haben über das Verhalten der MDH-Aktivität im Serum bei Tumoren geschrieben. Nach meinen an 30 krebserkrankten Patienten angestellten Beobachtungen sind diese Patienten in 2 Gruppen einzuteilen:

- a) Patienten mit primären lymphatischen Tumoren und metastasierenden Tumoren im lymphatischen Gewebe und anderen Organen.
- b) Patienten mit Tumoren aller anderen Arten ohne nachweisbare Metastasen.

Bei 14 Patienten der ersten Gruppe hatten 12 (85, 7%) Patienten MDH-Werte im Serum von 128 bis 233 E vor den Bestrahlungen (s. Tabelle 6). Bei allen anderen Patienten waren die SMDH selten über 100 E erhöht; ähnliche Ergebnisse beobachtete ich bei gutartiger Struma (s. Tabelle 5, Seite 30). Bei lymphatischen Tumoren ist eine Korrelation zwischen Strahlensensibilität und SMDH beobachtet worden. Wie vorher beschrieben, wurde bei Eintreten von Lymphknotenmetastasen häufig eine Erhöhung der SMDH bemerkt (s. Abb. 2); ähnliche Beobachtungen sind schon in der Literatur beschrieben worden (KÄRCHER 31). Eine Ursache für die erhöhte MDH-Aktivität im Serum bei lymphatischen und metastasierenden Tumoren könnte eine aktivierte Synthese der MDH in diesem Gewebe sein. Ein Abfall während der Bestrahlungen resultiert aus der fehlenden Synthese im Bestrahlungsbereich (32). Eine sichere Korrelation zwischen GPT und SDH im Serum und Tumorerkrankungen ist nicht beobachtet worden (24, 55); eine Veränderung von SGPT und SDH während der Bestrahlung ließ sich nicht erkennen. Diese Fermente befinden sich hauptsächlich in der Leber und treten im Serum bei Leberparenchymschädigungen aus. Eine erhöhte SGPT-Aktivität im Serum während der Bestrahlung kann für Metastasen, die die Leber direkt oder indirekt betreffen, sprechen (24). Ein solcher Fall ist schon in vorliegender Arbeit beschrieben worden.

ZUSAMMENFASSUNG

Bei 30 an malignen Tumoren und 9 an Hyperthyreose erkrankten Patienten wurden die folgenden Laboruntersuchungen durchgeführt: Bromsulphaleintest, Elektrophorese, Takata-Reaktion, Serumbilirubin-Bestimmung und Weltmann-Koagulationsband, sowie Malat-Dehydrogenase (MDH)-, Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) Sorbitdehydrogenase (SDH)-Aktivität im Serum. Es war beabsichtigt, anhand dieser Untersuchungen die Wirkung von Bestrahlung und Jod 131 -Therapie auf die Leber und die genannten Fermente sowie das Verhalten dieser Fermente bei verschiedenen Tumoren zu beobachten. Die Laboruntersuchungen wurden vor den Bestrahlungen, in ihrer Mitte und nach ihrer Beendigung durchgeführt. Bei Hyperthyreose-Patienten wurden die Bestimmungen vor Beginn der Jod 131 -Therapie. 5-7 Tage sowie 4-6 Wochen nach der ersten Jod 131 -Einnahme gemacht. Die therapeutische Bestrahlung der Krebspatienten wurde mit Gammatron und Betatron durchgeführt. Die Patienten wurden je nach Teilkörperbestrahlungen eingeteilt in die Gruppen: Kopf-Hals, Hals (Jod 131 -Therapie), Thorax, und Abdomen einschließlich der unteren Extremitäten. Die Testergebnisse wurden statistisch (absolute Anzahl der pathologischen Werte, einfache rechnerische Durchschnittswerte) ausgewertet. Aus den vorgelegten Ergebnissen geht hervor:

- 1) Eine eindeutige Strahlenwirkung bestand in der Erhöhung der Bromsulphalein-Retention (BSR) bei Kopf-Hals-Bestrahlung und hauptsächlich bei Jod 131 -Therapie.
- 2) Bei lymphatischen Tumoren war die Malat-Dehydrogenase (MDH)-Aktivität im Serum erhöht. Unter der Bestrahlung solcher Tumoren kommt es zu Erniedrigung der MDH-Aktivität im Serum und bei Eintreten von neuen Metastasen meistens wieder zu einer Erhöhung der Malat-Dehydrogenase (MDH)-Aktivität im Serum.
- 3) Bei Teilkörperbestrahlungen kommt es zu keinen sicheren Wirkungen auf die Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT)- und Sorbit-Dehydrogenase (SDH)-Aktivität im Serum. Die anderen Tests ließen keine wesentliche Strahlungswirkung erkennen.

LITERATURVERZEICHNIS

1. ABDERHALTEN, R.,
Beitrag zum Problem der biologischen Strahlenwirkung.
Strahlentherapie 68, 17, (1940)
2. ARBUSOW, S. J., A. M. STASCHKOW und W. P. KOROTKOWA
Pathologisch-Physiologische Untersuchung einiger Besonderheiten der Strahlenschäden und des chemischen Schutzes bei intakten und sympathektomierten Tieren.
Strahlentherapie 120. Band, Heft 1 (1963) S. 144.
3. BARONCELLI, G.,
Sul taso serico di alcuni enzimi (ALD, LDH, GOT, GPT) e sulle sue mod. ficazioni in rapporto alla terapia radiante in pazienti affetti da neoplasia maligne.
Min. med. 53, 2428 (62).
4. BECK, Hans R., H. DRESEL, H. J. MELCHING
Leitfaden des Strahlenschutzes: 1959
(Georg Thieme-Verlag Stuttgart).
5. BOCK, H. E.
Perfektionierung der Diagnostik in Klinik und Praxis.
Dtsch. med. J. 12, (1961) S. 663.
6. BOEHRINGER Biochemica MDH-Test (Firmenprospekt)
Bestimmung der Aktivität der Malatdehydrogenase im Serum U. V. Rest mit DPNH.
7. BOEHRINGER Biochemica SGPT-Test (Firmenprospekt)
Bestimmung der Aktivität der Glutamat-Pyruvat-Transaminase im Serum.
8. BOEHRINGER Biochemica SDH-Test (Firmenprospekt)
Bestimmung der Aktivität der Sorbitdehydrogenase im Serum.
9. BROWN, G., A. MAX und F. A. PEZOLD
Klinische und experimentelle Studien über den Bromsulphalein-Test.
Deutsches Archiv für klinische Med. 1953, Bd. 200
S. 520-540.

10. BRUNS, F. H., E. BROSSWITZ, H. DENNEMAN, H. B. HORN und E. NOT-MANN
 Studien über die Ursachen des Enzymverlustes der geschädigten Zelle.
 Klinische Wschr. 39 (1961) 342.
11. DOMAGK G.
 Gewebsschädigung nach Röntgenstrahlen
 Erg. inn. Med. 30, 1 (1928).
12. DELBRÜCK, A., H. SCHMASSEK, K. BARTSCH und Th. BUCHER
 Enzym-Verteilungsmuster in einigen Organen und in experimentellen Tumoren der Ratte und der Maus,
 Biochem. Z. 331 (1959) S. 297.
13. DELKESKAMP, A., E. SCHMIDT und F. W. SCHMIDT
 Fermentaktivitäts-Bestimmungen in der Diagnostik der anikterischen Hepatitis
 Dtsch. med. Wschr. 84 (1959) S. 188.
14. DUBACH, U. D., L. RECANT
 Renale Fermentausscheidung bei der Aminonucleosid-Nephrose.
 Klin. Wschr. 39 (1961) 1121.
15. DUNN, M., J. MARTIOS und K. R. RIESSMANN
 The disappearance rate of GOT from the circulation and its distribution in the body-fluid compartments and excretions,
 J. Lab Clin. Med. S 51.
16. GERLACH, U. und E. SCHÜRMEYER
 Enzymaktivität im Gewebe bei experimentellen Nierenschädigungen.
 Z. Ges. exp. Med. 132:413-417 (1960).
17. GERLACH, U.
 Zur Klinischen Bedeutung der Aktivitätsmessung von SDH im menschlichen Blutserum.
 Klin. Wschr. 37 S. 93 (1959).
18. GOLD, J. A.
 Serum enzymes in bronchogenic carcinoma and other pulmonary diseases.
 Dis. Chest. 39 (1961) S. 62.

19. COULD, R. G., V. L. BEL, E. H. LILLY, P. KEEGAN, J. von RIPPER and M. L. JONNAD
Effect of Irradiation on Cholesterol Fatty acid and Protein Synthesis L A-2179 (1957).
20. HALLMANN, L.
Klinische Chemie und Mikroskopie (1955).
(Georg Thieme-Verlag Stuttgart)
21. HAMEL, H. K., G. HJORT, G. JOHANSEN und P. R. PURSER
The influence of Whole Body X Irradiation on the Biosynthesis in Liver.
Acta Chem. Scand. 11 (1957 S. 1093).
22. HAUSS, W. J. LEPELMAN
Transaminasen und Stress.
Klin. Wschr. 35 (1957) S. 65.
23. HAUSS, W. H., U. GERLACH u. E. SCHURMEYER
Über die Pathogenese und die klinische Bedeutung der Hyperfermentämie.
Dtsch. med. Wschr. 83 (1958) 1310.
24. HAUS, W. H. und S. RITTER
Über Fermentbestimmungen im Serum von Krebskranken vor und während der Behandlung mit Röntgenstrahlen und Cyto-statica, Mitteilungsdienst d. Gesellsch. z. Bekämpfung d. Krebskrankh. Nordrh. Westf. e. V. 3 (1959) Heft 8.
25. HERKEN, H. und K. STOPPENHORST
Die Bromsulphaleinprobe, ihre Vorzüge und ihre Begrenzung.
Deutsches Archiv für Klinische Med. 1955 Bd. 202 H. 1 S. 52-66.
26. HESS, B. und R. ROFTOPAULO
Über die Apfelsäure-Dehydrogenase im menschlichen Serum, im Liquor Cerebrospinalis und anderen Körperflüssigkeiten.
Dtsch. Arch. Klin. Med. 204:97 (1957).
27. HOLZER, H., J. Haan und S. SCHNEIDER
Zum Mechanismus des anaeroben Glucose-und Fructose-Abbaues im Mäuse-Ascitis-Carcinom.
Biochem. Z. 326 (1955) 451.

28. HORN, H. D. und D. AMELUNG
Die Bedeutung von Transaminasen und Milchsäuredehydrogenase Bestimmungen im Serum bei Lebererkrankungen.
Dtsch. med. Wschr. 82 : 619 (1957).
29. HUG, O.
Die akuten Allgemeinreaktionen bei Ganz- und Teilkörperbestrahlung.
Strahlenbiologie, Strahlentherapie, Nuklearmedizin und Krebsforschung (1959) S. 571-662. (Georg Thieme-Verlag Stuttgart)
30. KALK, H., E. SCHMIDT, F. W. SCHMIDT u. E. WILDHERT
Zur Beteiligung der Leber bei der Infektion Mononucleose.
Klin. Wschr. 38 (1960) S. 421.
31. KÄRCHER, K. H.
Enzymatische und histochemische Veränderungen nach Einwirkung ionisierender Strahlen.
Strahlentherapie 118 (1962) S. 250.
32. KÄRCHER, K. H.
Die Bedeutung der Enzymdiagnostik in der Strahlentherapie.
Ärztl. Forschung XVI Jhrg. Heft 1 (S. 38-1/43), 10. Jan. 1962.
33. KÄRCHER, K. H.
Die klin. biolog. Untersuchung der Wirkung ionisierender Strahlen.
Fortschr. Med. 80 (1962) 12. 451.
34. KÄRCHER, K. H.
Enzymatische und histochemische Veränderungen nach Einwirkung ionisierender Strahlen.
Strahlentherapie 119, 1962 S. 23-37.
35. KESSLER, G. u. M. B. HERMEL
Serum glutamic oxalacetic transaminase activity after whole body irradiation.
Proc. Soc. exp. Biol. N. Y. 98 (1958) S. 201.
36. KLAUS, D.
Die Differentialdiagnose zwischen Herz- und Lungeninfarkt durch Bestimmung von Fermentaktivität im Serum.
Dtsch. med. Wschr. 38 (1961) S. 480.

37. KUUSITO, A. N. und H. OTTO
Störungen der Leberfunktion bei dekompensiertem Diabetes mellitus.
Schweizerisch. Med. Wschr. 1960 Jhrg. 90 Nr. 24 S. 654-657.
38. LEHNARTZ, E.
Chemische Physiologie 1959,
(Springer Verlag).
39. LINDNER, H.
Die Bedeutung der Transaminasebestimmung für die Beurteilung des therapeutischen Erfolges bei Leberkrankheiten.
Münch. med. Wschr. 41 (1959) S. 1782.
40. LINDNER, H.
Die praktische Bedeutung der Serumtransaminasenbestimmung bei Erkrankung d. Leber u. d. Gallenwege II.
Dtsch. med. Wschr. 12 (1961) S. 33.
41. LÖHR, G. W. ; H. D. WALLER; O. KARGES; B. SCHLEGEL und A. A. MÜLLER
Zur Biochemie der Alterung menschlicher Erythrocyten.
Klin. Wschr. 36, 1008-1013 (1958).
42. LÜHRS, W.
Fermentdiagnostik in der Klinik unter besonderer Berücksichtigung des Tumorproblems.
Monat. ärztl. Forb. 3 (1961) S. 157.
43. MAC DONALS, D.
A practical and clinical test for liver reserve.
Surg. etc. 69-70 (1939).
44. MAIER, C.
Über Leberfunktionsproben
Schweiz. med. Wschr. 89 (1959) 28.
45. MANCKE, R.
Die Alkoholische Sublimatfällung der Serumprobe für die Praxis.
Dtsch. med. Wschr. S. 302 1950.
46. MANCKE, R. J. SOMMER
Die abgestufte Takata-Reaktion im Serum zur Diagnose von Leberkrankheit.
München Med. Wschr. 1936 S. 1707.

47. OSWALD, H. P. G. GÜNTER u. W. LORENZ
Über den Einfluß von Röntgenganzkörperbestrahlungen auf die Aktivität der Milchsäuredehydrogenase sowie Glutaminsäure-Oxalessigsäure- und Glutamin-Brenztraubensäure-Transaminase im Blutserum bei Ratten.
Strahlentherapie 109 (1959) 331.
48. PIETSCHMANN, H., H. PUXKANDL u. F. REINHARDT
Über die Beziehungen der Transaminasenaktivität zu den elektrophoretischen Eiweißfraktionen.
Wien, Z. inn. Med. 41 (1960) 101.
49. PABST, H. W. u. J. KLEMM
Untersuchungen über den Einfluß therapeutischer Teilkörperbestrahlung auf die Leberfunktion und die Schutzwirkung essentieller Phospholipide.
Autorenmitteilung (z. Zt. in Veröffentlichung).
50. PLÖTNER, K. H. A., KUHN und W. WUSCHING
Die quantitative Bestimmung der renalen Bromsulphaleinausscheidung als Leberfunktion.
Dtsch. med. Wschr. JG 83 Nr. 46 S. 2051-2055.
51. POHLE, E. A., and C. A. BUNTING
Studies of effect of roentgenrays on liver
Acta radiol. (Stockh.) 13, 117 (1932).
52. POPPER, H. und F. SCHAFFNER
Die Leber.
Georg Thieme Verlag Stuttgart 1961.
53. RESS, E. and D. HUGGINS
Steroid influences on Respiration Glycolysis, and levels of pyridine nucleotide - linked Dehydrogenases of experimental Mammary Cancers.
Cancer Res, 20 (1960) 963.
54. REMMY, D. et H. MENDE
Über Eigenschaften leukämischer Blutzellen.
Ärztl. Forsch. 1957;309.
55. REMBACH, E. und A. BONOW
Serum enzyme examination in the cancer patients.
Ztbl. Gynäkologie 83: 987-93 24 Jul 61.

56. Sammelreferat
 Enzymes in the blood.
 Lancet Nr. 7071 (1959) S. 506.
57. SCHACHINGER, L.
 Die Beeinflussung der Kinetik von Enzymreaktionen durch
 ionisierende Strahlen.
 Ärztl. Forsch. 16 262 (1962).
58. SCHMIDT, E. F. W. SCHMIDT
 Ferment-Aktivitäts-Bestimmung in der menschlichen Leber.
 Klin. Wschr. 37, (1959) 1221.
59. SCHMIDT, E. u. F. W., SCHMIDT
 Enzymmuster menschlicher Gewebe.
 Klin. Wschr. 38 (1960) S. 957.
60. SCHMIDT, E. u. F. W., SCHMIDT
 Physiologische Grundlage der Leber-Enzymdiagnostik.
 Bibliothica Gastroenterologica
 Vol. 4 - S 15 - 34 1961.
61. SCHMIDT, E. u. F. W., SCHMIDT
 Über Veränderungen der Substrat-Affinität von Malat-Dehy-
 drogenasen im Serum.
 Klin. Wschr. 38 (1960) 810.
62. SCHWARZ, M.
 Serum enzymes in diseases. XI. Glycolytic and oxydative
 enzymes and transaminases in patients with cancer of the
 lung.
 Cancer 15, 931 (62).
63. SCHWARZ, M.
 Serum enzymes in diseases. X. Glycolytic and oxydative
 enzymes and transaminases in patients with Ca of the head,
 neck and esophagus.
 Cancer, 15, 927 (62).
64. STAMPELI, K.
 Enzyme im Serum von Blutspendern (GPT bei 2243 Blutspen-
 dern).
 Schw. med. Wschr. 17 (1962) 511.

65. TESSARI, L.
The effect of parathyroid extract upon transaminase activity
in methaphyseal bone.
Endocrinology 66. (1960) 890.
66. WHITE, L. P.
Serum enzymes. II. Glycolytic enzymes in patients with
cancer and other diseases.
J. Nat. Cancer Inst. 21 (1958) 671.
67. WROBLEWSKI, F. u. C. MANSON
Effects of certain anticoagulants on serum enzyme activity.
J. Amer. med. Ass. 167 (1958) 2163.
68. WROBLEWSKI, F. u. J. S. LA DUE
Serum Glutamic Pyruvic Transaminase in Cardiac and Hepatic
Disease.
Proc. Soc. exp. Biol., N. Y. 91 (1956) 569.
69. WU, R. and E. RACHER
Leakage of enzymes from ascitis tumor cells.
Fed. proc. 17:339 1958.
70. WU, R. und E. RACHER
Leakage of enzymes from ascitis tumor cells.
Fed. proc. 17:339 1958.

Für die Überlassung des Laborplatzes und für die großzügige Bereitstellung von Arbeitsmitteln und wissenschaftliche Beratung bin ich Herrn Professor Dr. H. W. PABST besonders dankbar.

Herrn Dr. KLEMM danke ich herzlich für die mir während der Arbeit erwiesene Unterstützung. Für ihre Unterstützung bei der Durchführung meiner Laboruntersuchungen bin ich Frl. M. FRITZ dankbar.

Eine wertvolle Hilfe beim Schreiben der Arbeit war mir Frl. I. NOWROCKI.

Ich bin am 3. 3. 1938 in Amar Al Husin/Syrien als einziger Sohn des Kaufmanns Fares Hadeed und seiner Ehefrau Adla geboren. 1943 trat ich in die Volksschule in dem Dorf Amar Al Husin/S. ein. 1949 bin ich mit meinen Eltern und Schwester nach Tripoli/Libanon umgezogen, wo ich die "American Tripoli Boys School" besuchte und mein "High School Diploma" am 30. Juni 1955 abgelegt habe.

Im Wintersemester 1955/56 begann ich mein Universitätsstudium, als Naturwissenschaftsstudent auf der American University of Beirut; im Sommersemester 1957 habe ich mein "Sophomore Diploma" abgelegt. Nach dem Wintersemester 1957/58 verließ ich freiwillig die Universität und wollte Medizin im Ausland studieren. Im Mai 1958 kam ich nach Deutschland und habe angefangen die Deutsche Sprache am Goethe-Institut/Ebersberg zu erlernen.

Im Wintersemester 1958/59 begann ich das Medizin-Studium an der Universität in München. Nach 2 Semestern legte ich die Naturwissenschaftliche Vorprüfung und nach 5 Fachsemestern die ärztliche Vorprüfung (Physikum) ab. Mein klinisches Studium habe ich auch in München weitergeführt und beendete es mit dem Staatsexamen am 30. Juli 1964.

